



TITLE:

Cefixime3日間連続投与後の前立腺組織内濃度について

AUTHOR(S):

森田, 昌良; 中川, 晴夫; 鈴木, 騏一

CITATION:

森田, 昌良 ...[et al]. Cefixime3日間連続投与後の前立腺組織内濃度について. 泌尿器科紀要 1991, 37(11): 1581-1584

ISSUE DATE:

1991-11

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/117350>

RIGHT:

Cefixime 3日間連続投与後の前立腺組織内濃度について

仙台社会保険病院 (院長: 鈴木 駿一)
泌尿器科 TUR 部門 (部長: 森田 昌良)
森田 昌良, 中川 晴夫, 鈴木 駿一

CEFIXIME CONCENTRATION IN HUMAN PROSTATIC TISSUE FOLLOWING 3-DAYS OF ADMINISTRATION

Masayoshi Morita, Haruo Nakagawa and Kiichi Suzuki

From the Department of Urology, TUR Section, Sendai Social Insurance Hospital

The penetration of Cefixime (CFIX) into the prostatic tissue and the serum was examined in 54 patients with benign prostatic hypertrophy treated with transurethral resection of the prostate. CFIX was administered orally in a dose of 200 mg 2 times daily for 3 days preoperatively. The blood samples were taken at the time of the tissue sampling.

The patients were divided into 2 groups. In group 1 (16 patients), the tissue sampling was done about 17 hours after the final drug administration. The mean concentration of CFIX was $0.83 \pm 0.49 \mu\text{g/g}$ in the prostatic tissue and $0.84 \pm 0.63 \mu\text{g/ml}$ in the serum. In the prostatic tissue, CFIX was detected in only 4 patients, in the other 12 patients, CFIX was not detected.

In group 2 (38 patients), tissue sampling was done 5.5 hours after the final drug administration. The mean concentration of CFIX was $1.08 \pm 0.47 \mu\text{g/g}$ in the prostatic tissue and $3.18 \pm 1.28 \mu\text{g/ml}$ in the serum.

(Acta Urol. Jpn. 37: 1581-1584, 1991)

Key words: Cefixime, Prostatic concentration

緒 言

Cefixime (以下 CFIX と略す) は藤沢薬品中央研究所で開発された経口用のセファロsporin誘導体であり, Fig. 1 の化学構造式を持つ。

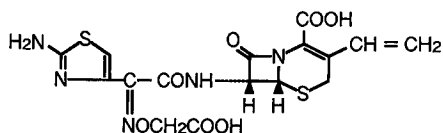


Fig. 1. Cefixime の化学構造式

本剤は従来の経口用セファロsporin剤やペニシリン剤と異なり, 各種の β -ラクタマーゼに安定で¹⁾, 抗菌力では *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis*, *H. influenzae* などのグラム陰性菌に対してはもちろんのこと, 従来の経口セファロsporin剤で抗菌力の弱い *N. gonorrhoeae*, *Serratia*, *Indole(+)* *Proteus* にも優れた抗菌力を示すほか, *S. pyogenes*, *S. pneum-*

oniae などのグラム陽性菌に対しても他の経口セファロsporin剤と同等の抗菌力を示す薬剤である^{2,3)}。

最近ビリドンカルボン酸系抗菌剤の前立腺組織内濃度に関しては, かなり多くの報告がされており, われわれも発表しているが⁴⁻⁷⁾, CFIX の前立腺組織内濃度に関する報告はほとんど報告されていない。われわれは本剤の前立腺組織内濃度と血清中の濃度を測定した結果いささかの知見を得たので報告する。

対象とした症例

1989年12月下旬から3カ月の間に, 当院においてTURを受けた症例は85症例である。これら症例のうち血液生化学検査上肝および腎機能に臨床とくに障害が認められなかった前立腺肥大症54症例を対象として, 経尿道的前立腺切除術 (以下 TUR-P) にて切除した前立腺組織と, 同時に採取した血液にて組織内濃度を測定した (Table 1, 2)。これら54例の年齢は56歳から86歳で, 平均は69.5歳であった。なお前立腺組織採取に当たり, その条件をなるべく同一のものと

するため術者は一人で行った。

投与および採取方法

手術時間が午前と午後に分かれたため、group 1 と 2 に分けて評価した。group 1 は午前中に手術を施行した16症例であるが (Table 1), CFIX 200mg を1日2回、3日間で計 1,200 mg 投与し、最終投与後約17時間で血液 5 ml および前立腺約 1 g を採取した。group 2 は午後に手術を施行した38症例であるが (Table 2), 本剤 200 mg を初日は夕方 1 回服用させ、2日目と3日目は1日2回服用させ、手術当日は朝1回 200 mg を服用させて最終投与後 5.5時間にて血液 5 ml および前立腺を約 1 g 採取し、血清分離後これらをただちに凍結保存した。なお組織採取に当っては、TUR-P 開始時に15切片位を一気に切り取り、可及的速やかに膀胱外に摘出して、滅菌乾燥ガーゼで水分や血液を拭き取った。

測定法

(株)三菱油化ビーシーエルに検体を依頼し、E. coli ATCC 39188を指示菌とするディスク法にて測定した。

結 果

Table 1 には午前中に手術を施行した16症例 (group 1) について、CFIX の前立腺組織内濃度 (以下 P と略す)、血清中の濃度 (以下 S) および前立腺と血清中の濃度比 (以下 P/S) を示した。200 mg 最終投与後約17時間の P のみが、16症例中12症例

で検出限界以下 (以下 N.D.) であったが、検出された4症例では $0.38 \sim 1.38 \mu\text{g/g}$ で、平均 $0.83 \pm 0.49 \mu\text{g/g}$ で、S は $0.24 \sim 2.58 \mu\text{g/ml}$ で平均 $0.84 \pm 0.63 \mu\text{g/ml}$ であった。また検出された4症例について計算した P/S は $0.32 \sim 0.64$ で、平均 0.47 ± 0.14 であった。

Table 2 には午後に手術を施行した38症例 (group 2) について、それぞれの濃度および濃度比を示した。200 mg 最終投与後 5.5時間での P は $0.33 \sim 2.69 \mu\text{g/g}$ であり、平均 $1.08 \pm 0.47 \mu\text{g/g}$ で、S は $1.24 \sim 6.89 \mu\text{g/ml}$ で平均 $3.18 \pm 1.28 \mu\text{g/ml}$ であった。また P/S は $0.16 \sim 0.56$ で、平均 0.35 ± 0.10 であった。

考 察

われわれは CFIX において、治療的に投与された場合の前立腺組織内濃度を測定する目的で、本剤を 200 mg 宛て1日2回3日間で計 1,200 mg 経口投与し、TUR-P にて採取した前立腺組織を用いて、CFIX が前立腺組織内に蓄積する濃度を測定した。薬剤の前立腺組織内濃度を測定するに当たり、TUR-P により得られる組織を用いる方法は、切除電流の熱が組織に影響をおよぼす可能性があり、また切除片が灌流液に長時間晒されることにより、薬剤の組織内濃度が低下する可能性があるとの報告がある^{8,9)}。しかしループを素早く動かして切除し、15切片位を一気に切り取り、切除開始から1～2分で膀胱外に摘出すれば、薬剤の組織内濃度を低下させる可能性も少なくなると考えられた。その結果 200 mg 最終投与後 5.5時間 (午後に手術を施行した38症例) での P は平均 $1.08 \pm 0.47 \mu\text{g/g}$

Table 1. CFIX 三日間で合計 1,200 mg 投与、200mg 最終投与後約17時間のデータ

症例	年齢	切除量(g)	S ($\mu\text{g/ml}$)	P ($\mu\text{g/g}$)	P/S
1.	82	20.0	1.19	0.38	0.32
2.	57	16.1	0.24	N. D.	?
3.	74	29.7	0.37	N. D.	?
4.	67	16.1	0.30	N. D.	?
5.	66	5.8	0.53	N. D.	?
6.	67	14.9	0.82	N. D.	?
7.	73	23.4	1.12	0.44	0.39
8.	63	25.0	0.44	N. D.	?
9.	68	9.7	0.66	N. D.	?
10.	85	7.3	1.71	1.10	0.64
11.	65	8.0	1.09	N. D.	?
12.	71	27.4	0.70	N. D.	?
13.	77	24.8	0.36	N. D.	?
14.	81	4.9	1.08	N. D.	?
15.	57	20.4	0.24	N. D.	?
16.	77	6.0	2.58	1.38	0.53
平均	70.6	16.2	0.84 ± 0.63	0.83 ± 0.49	0.47 ± 0.14

N. D. : 検出限界以下

g で, S は平均 $3.18 \pm 1.28 \mu\text{g/ml}$ で P/S は平均 0.35 ± 0.10 であった. 200 mg 最終投与後約17時間(午前中に手術を施行した16症例)では, Sは全例で検出されたがPは16症例中12症例で N.D. であった. 検出された4症例では, P は平均 $0.83 \pm 0.49 \mu\text{g/g}$, S は平均 $0.84 \pm 0.63 \mu\text{g/ml}$ で P/S は平均 0.47 ± 0.14 であった (Table 1, 2).

森田ら⁴⁻⁷⁾がすでに報告している, ビリドンカルボン酸系合成抗菌剤4種類で, それぞれ3日間で合計1,800 mg 経口投与し, 200 mg 最終投与後約17時間と5.5時間後のPやその他のデータに比べて, CFIX のデータは大いに異なる点が見受けられた. そのうち, 大きな相違点の一つは P/S であろう. すなわち, ビリドンカルボン酸系合成抗菌剤4種類では, P/S の平均値はいずれも1ないし2以上であり, 薬剤によって

は3以上のものも認められたのに対して, CFIX においては合計1,200 mg を1日200 mg あて2回しか投与していないということも関係しているのであろうが, 200 mg 最終投与後約17時間と5.5時間後の P/S は, 平均値でそれぞれ 0.47 ± 0.14 と 0.35 ± 0.10 であり, ビリドンカルボン酸系合成抗菌剤の P/S に比べると遥かに低い値であった. またもう一つの相違点は, CFIX 200 mg 最終投与後約17時間のPに関して, 検査した16症例のうち12症例で本剤が N.D. であったことであろう. これは本剤がビリドンカルボン酸系合成抗菌剤に比べて, 前立腺組織内にそれ程長時間残留していないことを意味していると考えられた.

すでに西野ら¹⁰⁾により報告されている, 各種細菌の MIC とわれわれのデータとを比較してみよう.

先にも述べたごとく, 200 mg 最終投与後約17時間

Table 2. CFIX 3日間で合計1,200 mg 投与, 200 mg 最終投与後5.5時間のデータ

症例	年齢	切除量(g)	S ($\mu\text{g/ml}$)	P ($\mu\text{g/g}$)	P/S
1.	61	11.3	3.04	0.99	0.33
2.	68	5.3	2.82	1.09	0.39
3.	72	22.5	2.81	0.90	0.32
4.	64	23.3	2.35	0.69	0.29
5.	70	25.0	3.39	1.05	0.31
6.	73	45.7	3.02	0.96	0.32
7.	82	10.8	6.07	1.59	0.26
8.	66	36.0	5.11	1.44	0.28
9.	59	29.5	2.89	1.23	0.43
10.	71	8.7	2.55	0.81	0.32
11.	83	63.2	5.32	2.01	0.38
12.	71	45.3	4.37	1.32	0.30
13.	66	24.7	3.18	0.87	0.27
14.	77	20.7	4.58	1.25	0.27
15.	63	23.3	2.23	0.93	0.42
16.	61	7.1	2.12	0.55	0.26
17.	61	21.2	1.41	0.33	0.23
18.	81	58.3	2.88	0.91	0.32
19.	69	58.8	3.61	1.38	0.38
20.	56	28.3	3.12	0.51	0.16
21.	80	27.4	3.43	1.36	0.40
22.	63	11.5	3.46	1.43	0.41
23.	59	19.7	1.85	0.74	0.40
24.	75	21.9	2.74	0.53	0.19
25.	86	33.2	6.89	2.69	0.39
26.	57	20.9	2.37	0.76	0.32
27.	71	6.7	2.70	1.45	0.54
28.	69	27.2	4.85	1.14	0.24
29.	57	12.5	2.22	0.94	0.42
30.	72	17.4	2.09	0.95	0.45
31.	86	5.6	5.12	1.56	0.30
32.	62	10.9	1.87	0.42	0.22
33.	76	7.1	3.01	1.38	0.46
34.	62	12.0	1.96	0.63	0.32
35.	73	6.1	3.02	1.69	0.56
36.	63	9.4	1.96	1.08	0.55
37.	66	26.5	1.24	0.63	0.51
38.	73	10.8	3.28	0.84	0.26
平均	69.1	22.5	3.18 ± 1.28	1.08 ± 0.47	0.35 ± 0.10

のPの値は、16症例中12症例にてN.D.であったため、200mg最終投与後5.5時間のPについてのみ検討する。

グラム陽性菌 (10^6 cells/ml 18菌株測定) において、200mg最終投与後5.5時間のPの平均値は、 $1.08 \pm 0.47 \mu\text{g/g}$ であり、7菌株のMICを大幅に上回っていたが、残りの11菌株のMICにはおよばなかった。グラム陰性菌 (10^6 cells/ml 28菌株測定) に対しては、本剤200mg最終投与後5.5時間のPの平均値は、28菌株中20菌株のMICを大幅に上回っていた。MICが1.56の *Enterobacter aerogenes* NCTC10006等の4菌株に対しては、わずかにおよばない印象が得られた。また *Pseudomonas aeruginosa* NCTC10490や *Pseudomonas aeruginosa* IAM1095等の4菌株に対するMICには及ばなかった。

島田¹¹⁾は本剤の血中濃度は4時間後に最高になり、半減期は2.5時間であったと報告している。この報告とわれわれのデータを加味して考えると、グラム陰性菌に対しては28菌株中24菌株に対し有用であると考えられる。従って本剤はグラム陽性菌の一部と、グラム陰性菌の大部分のMICを上回る前立腺組織内濃度を示したため、これらの細菌による急性前立腺炎やTUR-Pの際の感染予防に対する有用性を示唆していると考えられた。

CFIXは経口剤であるため、前立腺組織内への移行性はその程良くないと考えられていたもので、この方面に関する研究はほとんどなされていなかった。しかし今回われわれが調査したところでは、上述したごとく200mg最終投与後5.5時間のデータでは、グラム陽性菌の一部分と、グラム陰性菌の大部分のMICを上回る濃度が得られた。しかし200mg最終投与後約17時間のデータでは、16症例中12症例で前立腺組織内濃度はN.D.であった。この点ではピリドンカルボン酸系合成抗菌剤が長時間にわたり前立腺組織内に残留する傾向を示すことと大いに異なり、これは前立腺組織内への移行性は良いものの、組織内に残留する傾向は少ないと思われる興味深いことと考えられた。

結 語

CFIXの前立腺組織内濃度を測定した結果、すでに報告されているグラム陽性菌一部分の菌株のMICと、グラム陰性菌大部分のMICを、200mg最終投与後5.5時間の平均値でかなり上回っていたことより、本剤はこれらの細菌による急性前立腺炎やTUR-P

の際の感染予防に対する有用性を示唆していると考えられた。

すでに報告したピリドンカルボン酸系合成抗菌剤の組織内濃度と対比した結果では、本剤は前立腺組織内への移行性は良いものの、それ程の蓄積性はないと考えられ、興味深いことと思われた。

また200mg最終投与後約17時間では、前立腺組織内濃度は大部分の症例で検出限界以下の値であった。

本論文要旨は、第38回日本化学療法学会西日本支部総会で報告した。

文 献

- 1) Shigi Y, Matsumoto Y, Kaizu M, et al.: Mechanism of action of the new orally active cephalosporin FK027. *J. Antibiot* 37: 790-796, 1984
- 2) Neu HC, Chin NX and Labthavikul P: Comparative in vitro activity and β -lactamase stability of FR17027, a new orally active cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 26: 174-180, 1984
- 3) Kamimura T, Kojo H, Matsumoto Y, et al.: In vitro and in vivo antibacterial properties of FK027, a new orally active cephem antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother* 25: 98-104, 1984
- 4) 森田昌良, 加藤正和, 久慈 了, ほか: エノキサシン3日間連続投与後の前立腺組織内濃度について. *泌尿紀要* 34: 1293-1296, 1988
- 5) 森田昌良, 蓮田精之: Ofloxacin 3日間連続投与後の前立腺組織内濃度について. *泌尿紀要* 35: 187-190, 1989
- 6) 森田昌良, 蓮田精之: Norfloxacin 3日間連続投与後の前立腺組織内濃度について. *泌尿紀要* 35: 1261-1264, 1989
- 7) 森田昌良, 中川晴夫, 鈴木駿一: Ciprofloxacin 3日間連続投与後の前立腺組織内濃度について. *泌尿紀要* 37: 563-566, 1991
- 8) 高崎 登, 羅 成奎, 岡田茂樹, ほか: 化学療法剤の前立腺組織内移行に関する研究. *泌尿紀要* 32: 969-975, 1986
- 9) 川嶋敏文, 宮北英司, 岡田啓司, ほか: 前立腺組織内抗菌薬濃度測定に及ぼす手術操作の影響について. *泌尿紀要* 31: 1657-1660, 1985
- 10) 西野武志, 尾花芳樹, 後藤季美, ほか: Cefixime (CFIX)に関する細菌学的評価. *Chemotherapy* 33S-6: 75-96, 1985
- 11) 島田 馨: Cefixime. *Jpn J Antibiot* 40: 1537-1548, 1987

(Received on December 3, 1990)
(Accepted on January 18, 1991)